

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

377

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yvette TURC, née JARENA

Née le 2 Mars 1929, à Saint-Jean-le-Vieux (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 1969

**Histoire du facteur Rhésus
et ses conséquences
sur l'iso-immunisation maternelle
contre le facteur Rh**

Président : M. BERNARD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yvette TURC, née JARENA

Née le 2 Mars 1929, à Saint-Jean-le-Vieux (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 1969

**Histoire du facteur Rhésus
et ses conséquences
sur l'iso-immunisation maternelle
contre le facteur Rh**

Président : M. BERNARD, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1969

THÈSE

ANNEE 1902

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

YVETTE TUBIC, née JARINA

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 1902

Parvenue à la Faculté le 21 mai 1902

Histoire du facteur Rhésus
et ses conséquences
sur l'iso-immunisation maternelle
contre le facteur Rh



Président : M. BILAND, Professeur

Le 21 mai 1902
A. BILAND
Professeur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de la Chaire des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
En respectueux hommage.*

INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse nous a été fourni par Monsieur le Professeur Jean BERNARD : « Histoire du facteur Rhésus et ses conséquences sur l'iso-immunisation maternelle contre le facteur Rh. » Nous lui exprimons toute notre reconnaissance car, en même temps, il nous a donné un plan pour l'élaboration de ce travail.

Dans un premier chapitre, nous rappelons la découverte par LANDSTEINER, en 1900, des quatre groupes sanguins classiques.

Dans un second chapitre, nous exposons l'histoire du facteur Rhésus, facteur découvert en association avec son collaborateur WIENER, en 1940.

Cette découverte, qui eut un retentissement énorme, a eu pour conséquence de mettre en évidence le rôle joué par le facteur Rhésus dans l'iso-immunisation et la maladie hémolytique du nouveau-né ; ceci fait l'objet d'un chapitre séparé que nous complétons et confirmons par un exposé expérimental.

Nous terminons cet aperçu historique par des conclusions.

Une bibliographie des ouvrages consultés termine ce modeste travail, consacré à une découverte aux conséquences multiples, qui a permis de sauver des centaines de vies humaines, et valut à LANDSTEINER d'être considéré comme un bienfaiteur de l'humanité.

DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS CLASSIQUES

D'après son biographe, Paul SPEISER (1961), qui décrit tant sa vie familiale que son activité scientifique, nous apprenons qu'un travail scientifique qu'il publia en 1900 concernait « la connaissance antifermentative, lytique et agglutinative du sérum sanguin et de la lymphe ». Dans une note infra-paginale, LANDSTEINER parle déjà de son hypothèse, d'après laquelle, dans l'agglutination entre sangs humains, il doit s'agir d'une propriété physiologique. Jusqu'alors l'enseignement scolaire soutenait que cette interagglutination avait sa cause dans une modification pathologique, tout au moins pour un des deux sangs soumis à la réaction.

En 1901, LANDSTEINER intitule sa dix-septième publication : « Sur les manifestations d'agglutination du sang humain normal. » Dans deux tableaux joints à cette dernière publication, il indique les réactions des globules rouges de divers sujets humains en présence des sérums d'autres sujets. Les globules de ses collègues STURLI et ERDHEIM ont été agglutinés par l'un des sérums et ceux de PLETSCHNIG et du chef de laboratoire ZARITSCH par les autres. Par contre, les globules sanguins de LANDSTEINER et de son collègue STORK ne sont agglutinés par aucun des sérums. Ainsi sommes-nous certains que le groupe de LANDSTEINER et STORK, désigné dans leur travail par C, est le groupe O ; en outre, STURLI et ERDHEIM appartiennent au groupe A, PLETSCHNIG et ZARITSCH au groupe B, ou bien inversement.

Ses collaborateurs DECASTELLO et STURLI, médecins de la Deuxième Clinique Médicale du Professeur NEUSSER, ont observé

en 1902 trois sujets qu'ils désignaient comme « sans type », en même temps qu'on comprenait sous le terme de « type » les propriétés du sérum. Ici, il s'agissait du type sanguin connu maintenant comme type sanguin AB. Au total, il semble que dans ce travail il y avait quatre cas d'un tel groupe « sans type ». La désignation du quatrième groupe par AB et du groupe C de LANDSTEINER par O ne se produisit que huit ans plus tard (DUNGERN et HIRSZFELD). Avec la découverte des quatre groupes sanguins classiques et de la règle de LANDSTEINER, selon laquelle dans le sérum d'un individu manque l'agglutinine correspondante, la transfusion du sang d'homme à homme fut facilitée et son danger réduit au minimum. Il ne manquait pas, avant 1900, de nombreuses expériences sur l'homme, et surtout sur les animaux, de transfusion de sang sans suite fâcheuse pour le sujet traité. La plupart de ces résultats très intéressants ont été décrits dans deux livres illustrés, l'un de SCHEEL (1802), l'autre de LANDOIS (1875). Cinquante ans après la découverte des groupes sanguins classiques, JUVENAL (1951) écrivait (sous le titre : Cinquante ans de groupes sanguins) : la plus célèbre découverte médicale viennoise est un triomphe...

« L'article de LANDSTEINER de 1901 appartient aux travaux classiques les plus renommés de la Médecine. »

Et plus loin :

« LANDSTEINER est un des savants les plus éminents de tous les temps. Par son ouvrage sur les groupes sanguins, il a été un des plus grands bienfaiteurs de l'humanité. Il a sauvé la vie de millions d'humains et l'œuvre de ce fils de l'Autriche continue à sauver des millions de gens. »

A ce point de vue, il est intéressant de souligner, qu'autour de 1900, le botaniste viennois, TSCHMERMAK, simultanément avec CORRENS et DE VRIES, a redécouvert les lois de l'hérédité de MENDEL (« Essai sur les hybrides des plantes », présenté au cours des séances du 8 février et du 8 mars 1865 à la Société des Naturalistes de Brünn). Aussi n'est-il pas étonnant que LANDSTEINER, à cette époque, ne pensait pas à la possibilité d'une hérédité d'un caractère sérologique. Ce n'est que dix ans plus tard que DUNGERN et HIRSZFELD, à Heidelberg, ont émis la première théorie héréditaire des groupes sanguins classiques qui ensuite, en 1923, fut justifiée

par le mathématicien de Göttingue, BERNSTEIN. En association avec Max RICHTER, de l'Institut de Médecine Légale de Vienne, puis de Munich, LANDSTEINER rapporte à la LXXIV^e Séance des Naturalistes et Médecins Allemands, à Karlsbad, en 1902 : « Sur l'utilisation des différences individuelles du sang pour la pratique légale. » Il y expose une nouvelle méthode de détermination du groupe sanguin sur des taches de sang séchées pour résoudre des questions légales, concernant entre autres des crimes sanglants.

TRAVAUX PRECURSEURS DE LA DECOUVERTE DU FACTEUR RHESUS

Dans leur mémoire sur les incompatibilités sanguines fœto-maternelles, LACOMME et BOREAU (1954) font l'historique de la question ; nous leur faisons de nombreux emprunts.

Ces auteurs écrivent que l'hypothèse selon laquelle l'œuf serait susceptible, par ses constituants paternels, de susciter des réactions chez la mère, a été émise depuis longtemps. Ils soulignent qu'au stade de nidation en particulier, les propriétés lytiques du trophoblaste ont été depuis longtemps soupçonnées de pouvoir susciter une réaction maternelle antiovulaire. Ainsi ABDERHALDEN avait cru pouvoir déceler une réaction protéolytique assez spécifiquement antiplacentaire pour fonder sur elle un procédé de diagnostic biologique de la grossesse. D'autre part, on a soutenu que l'exagération de cette réaction normale pouvait expliquer certains avortements.

L'idée d'incompatibilité sanguine semble être née peu après notre connaissance des groupes sanguins (DIENST, 1905 ; MAC QUARRIE, 1923) ; BANSILLON (1925), étudiant l'agglutination des globules rouges de la mère par le sérum de l'enfant, envisage, lui, l'hypothèse d'une relation entre ce phénomène et l'ictère *physiologique*. En 1928, HIRSZFELD, admettant le passage des agglutinines de la mère à travers le placenta, parle de *grossesses hétérospécifiques*. Enfin, en 1936, JOHNSON précise la possibilité d'une *immunisation anti-A et anti-B au cours de la grossesse*.

C'est à Ruth DARROW (1938) que revient finalement le mérite d'avoir deviné que les *états pathologiques du nouveau-né, réunis par le fait commun de l'érythroblastose, étaient liés à une de ces réactions maternelles antifœtales, dont l'antigène ne pouvait être qu'un élément du sang du fœtus, « peut-être l'hémoglobine ».*

Avec LACOMME et BOREAU (1954), nous reproduisons le schéma du mécanisme de l'iso-immunisation donné par Ruth DARROW (1938) :

« Tous les mécanismes possibles de destruction des érythrocytes peuvent être éliminés, sauf un : la destruction des globules rouges de l'enfant par une forme quelconque de réaction d'immunisation ... Nous pouvons reconstituer la suite des événements de la manière suivante : la mère s'immunise contre les globules rouges du fœtus ou certains de leurs composants ... L'immunisation est le résultat d'une lésion placentaire, à la suite de laquelle les globules rouges du fœtus ou leur hémoglobine pénètrent dans l'organisme maternel. Les anticorps peuvent alors pénétrer chez l'enfant à travers le placenta, ou peut-être même en plus grande quantité par le colostrum ou le lait ; chaque enfant né après cette immunisation est atteint de la maladie, alors que les enfants nés auparavant sont épargnés. »

Diverses expériences vinrent confirmer l'exactitude des idées de R. DARROW. Dans l'historique qu'il consacre aux manifestations pathologiques du nouveau-né liées à l'iso-immunisation materno-fœtale (mal hémolytique du nouveau-né, mal hémolytique périnatal), M. le Professeur J. BERNARD (1959) rappelle que ces études débutèrent dans les premières années du *xx^e* siècle, avec la *description successive de différentes manifestations cliniques*, qui paraissent à première vue bien dissemblables. Ainsi, en 1908, l'ictère grave familial est décrit par PFANNENSTIEL ; en 1910, l'anasarque fœto-placentaire par SCHRIDDE ; en 1919, l'anémie érythroblastique du nouveau-né par ECKLIN ; les manifestations neurologiques des ictères néo-nataux, appelés par SCHMORL ictère nucléaire, sont connues depuis 1903.

Plus tard, écrit le Professeur J. BERNARD, ces *différentes formes cliniques se trouvent groupées* : leur succession dans les mêmes familles, et l'existence d'un désordre sanguin commun, la présence

d'hématies nucléées ou érythroblastes dans le sang circulant, permettent à VON GIERKE, à PLAUT, à Cornélia DE LAGNE, à PEHU, d'affirmer avec une évidence de plus en plus grande l'unité nosologique de ces différentes formes. C'est ainsi qu'on parvint, avant la dernière guerre, à la conception généralement admise d'un trouble hématopoïétique primitif, aboutissant à l'invasion de l'organisme par les érythroblastes et responsable des désordres observés. Le terme d'érythroblastose fœtale résume cette conception.

Cependant, en considérant l'apparition de la maladie *après* le premier-né, et l'aggravation progressive habituelle de ses manifestations cliniques de grossesse en grossesse, OTTENBERG, et surtout Ruth DARROW (1938), dont nous exposons plus haut les conceptions, avancent l'hypothèse qu'il s'agit de la conséquence d'un processus d'immunisation de la mère par le fœtus.

Nous verrons plus loin, en particulier dans un historique écrit par LANDSTEINER et WIENER, comment ce fait a été confirmé par LEVINE et STETSON, puis comment a été découvert le facteur Rhésus ; depuis, écrit le Professeur J. BERNARD, les travaux sur la maladie hémolytique du nouveau-né se sont accumulés, aboutissant notamment à une méthode de traitement rationnelle, sinon entièrement efficace de la maladie.

DECOUVERTE DU FACTEUR RHESUS

S'appuyant sur ses expériences précédentes selon lesquelles le sang des singes Rhésus possède des agglutinogènes analogues au facteur sanguin M, LANDSTEINER employa le sang du Rhésus comme antigène pour obtenir du sérum anti-M. Il n'échappa pas à son collaborateur, WIENER, qu'à côté de la spécificité anti-M dans le sérum des lapins et des cobayes ainsi traités, il existait encore un autre anticorps qui, sur 45 épreuves de sang humain, agglutinait 39 fois, et ceci indépendamment de leur appartenance M, N ou P. Ils nommèrent le nouveau facteur Rh, terme raccourci pour Rhésus. La publication sur ce sujet comprenait dix-huit lignes et portait le titre : *Un facteur agglutinable dans le sang humain reconnu par le sérum immun pour le sang du Rhésus*. Sa brièveté et son importance peuvent être comparées à celles de la note infra-paginale où, en 1900, LANDSTEINER avait affirmé « qu'il avait acquis une nouvelle notion ».

Il aurait semblé possible que la découverte du facteur Rhésus reste d'une valeur purement académique, si en 1941 l'élève de LANDSTEINER, LEVINE, n'avait trouvé dans le sérum d'une accouchée un anticorps irrégulier qui agglutinait les mêmes sangs humains que la lapine anti-Rh. LEVINE rechercha la cause de l'apparition de cet anticorps ; ce cas l'intéressant d'autant plus que le nouveau-né était atteint de jaunisse et d'anémie. Il détermina que l'enfant malade et son père possédaient le facteur Rhésus, c'est-à-dire qu'ils étaient Rh positifs ; par contre, la mère était Rh négatif. Ainsi s'expliquait la genèse de l'érythroblastose fœtale qui peut

se manifester par des formes des plus légères, anémie minime, jusqu'à l'ictère le plus grave, hydropisie généralisée et mort intra-utérine. D'après la répartition du facteur Rhésus dans cette famille, LEVINE conclut que le père de l'enfant avait transmis à celui-ci le facteur Rhésus et que ce fœtus à Rhésus positif avait immunisé sa mère. L'organisme de la mère avait reçu le facteur Rhésus comme corps étranger (antigène) et fabriqué des anticorps. Ceux-ci passèrent par le placenta dans la circulation de l'enfant et trouvèrent là, dans les globules rouges du sang du fœtus, leur antigène spécifique (Rh), avec lequel ils formèrent une liaison provoquant la dissolution des érythrocytes de l'enfant et, par suite, l'anémie, la jaunisse, etc. Ainsi, ce que des années auparavant, HIRSZFELD avait nommé « une situation de conflit » entre la mère et son fruit, était confirmé scientifiquement par l'école de LANDSTEINER. La répartition, décrite par LEVINE, du facteur Rhésus dans cette famille, est typique de cette maladie du nouveau-né ; on peut en évaluer la fréquence pour toute population dont on connaît la répartition des Rh + et Rh —. Il y a, en chiffres ronds, 85 % de Rhésus positifs et 15 % de Rhésus négatifs, en ce qui concerne la race caucasienne ; cela entraîne 14 % de parents incompatibles et 10 % de combinaisons conflictuelles entre la mère et l'enfant. Heureusement, la maladie se produit beaucoup plus rarement, deux à trois fois sur 1.000 nouveau-nés, car il entre en jeu divers mécanismes protecteurs biologiques et immunologiques qu'actuellement on connaît en partie fort bien. Une fois connus le mécanisme patho-physiologique, la genèse des érythroblastoses fœtales, cette maladie put être correctement combattue.

Le traitement spécifique consiste dans le remplacement du sang du nouveau-né malade par le sang iso-groupe, Rh — d'un donneur.

Quand ces enfants menacés sont actuellement protégés des infirmités et de la mort, nous le devons au génie de LANDSTEINER et de ses élèves, LEVINE et WIENER. CHIARI a conclu par des paroles très pertinentes :

« Ainsi, LANDSTEINER, par son inépuisable labeur de chercheur infatigable, dans le silence de son laboratoire, est devenu un des plus grands bienfaiteurs de l'humanité souffrante. »

Comme nous l'avons déjà signalé, avant de découvrir le facteur Rh, LANDSTEINE et WIENER (1937), WHEELER et STUART (1939) avaient rapporté que certains sérums immunologiques produits avec le sang des singes Rhésus réagissaient avec des sangs humains contenant l'agglutinogène M ; par la suite, ils ont trouvé qu'une autre propriété de certains sangs humains (qui peut être désignée par Rh) peut être décelée par certains de ces sérums (LANDSTEINER et WIENER, 1940) :

« Par épuisement d'un tel sérum avec des sangs choisis, par exemple OM, le sérum absorbé continue à agglutiner la majorité (39 sur 45) des sangs humains, indépendamment du groupe ou du type M, N. De plus se produisent des réactions avec des sangs n'ayant pas la propriété P. Un exemple des réactions est fourni au *Tableau I*.

TABLEAU I

	Sangs (tous du groupe O)									
	Type M				Type N			Type M, N		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sérum immun absorbé ..	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+

« Technique : le sérum immun pour le sang du Rhésus, dilué à 1-: 10, est absorbé par la moitié du volume du sédiment de sang 4. Une goutte de chaque sérum absorbé, suspension cellulaire (2 %) et sel sont utilisés. Les lectures se font deux heures après, à la température de la chambre. L'agglutination positive est désignée par le signe +.

« Les résultats sont intéressants, car ils suggèrent une voie de recherches de propriétés individuelles dans le sang humain, à l'aide de sérums immuns vis-à-vis du sang des animaux. Comme cas analogue, on peut citer la démonstration de différences dans les érythrocytes des moutons avec des sérums immuns pour le sang humain A (ANDERSEN, 1938). Les réactions décrites, bien que d'intensité seulement modérée, ont été obtenus avec des sérums immuns produits à diverses reprises. Que ces observations rendent possible une méthode utilisable pour un travail courant, ceci est toujours à rechercher. »

La publication de leur découverte du facteur Rhésus, bien que très succincte, constitue une date fondamentale, historique, dans nos connaissances des groupes sanguins (1940). Ensuite, LANDSTEINER et WIENER (1941) reprennent et complètent nos connaissances sur ce sujet ; nous reproduisons ci-dessous ce qu'écrivent ces auteurs :

« D'observations faites avec des sérums immuns, et en particulier des enseignements obtenus occasionnellement avec des sérums humains normaux et post-transfusionnels contenant des agglutinines irrégulières (LANDSTEINER et LEVINE, 1929 ; WIENER, 1939), on peut conclure qu'il existe des propriétés individuelles de sang humain autres que celles qu'on établit par des réactifs faciles à obtenir tels que A₁, A₂, B, M, N. Sans doute, de nombreuses tentatives ont été faites pour découvrir des agglutinogènes par la technique habituelle pour la mise en évidence des facteurs M et N (LANDSTEINER et LEVINE, 1928) ; ainsi on étudiait des sérums immuns préparés par injection de sang humain à des lapins, mais on n'obtint que peu de résultats (LANDSTEINER, STRUTTON et CHASE, 1934 ; ANDERSEN, 1935) ; ces recherches ne furent pas poursuivies car il était difficile de reproduire les sérums immuns. Par conséquent, il était désirable de trouver d'autres voies d'approche du problème ; on a pensé que de nouveaux résultats pouvaient être obtenus en immunisant avec du sang animal au lieu de sang humain, en tenant compte de ce que le sang de certains animaux contient des antigènes relatifs à des agglutinogènes présents dans certains sangs humains, comme par exemple la substance Forssman en relation avec A dans les globules des moutons. En faveur de ce projet, il y avait l'observation que certains sérums immuns anti-Rhésus contiennent des agglutinines spécifiques de l'agglutinogène humain M (LANDSTEINER et WIENER, 1937).

« En poursuivant cette idée — immuniser les lapins avec du sang de Rhésus —, on obtint un sérum immun avec lequel on décela un facteur agglutinable différent de A, B, M, N ou P (LANDSTEINER et WIENER, 1940), et ce nouveau facteur fut désigné comme Rh pour indiquer qu'on a utilisé du sang de Rhésus pour la production du sérum. On trouve alors cette propriété présente dans le sang de 85 % des individus blancs examinés (LANDSTEINER et WIENER, 1940 ; WIENER et PETERS, 1940).

« On obtint la preuve que la propriété Rh est d'une importance clinique quand un des auteurs fut en possession d'échantillons

de sang de patients ayant montré des réactions hémolytiques, l'un avec une issue fatale, après avoir reçu des transfusions répétées de sang de son propre groupe (WIENER et PETERS, 1940). Le sérum de ces malades contenait des isoagglutinines anti-Rh, alors que dans les globules du sang, ce facteur faisait défaut. Ceci démontre que l'agglutinogène en question, contrairement à M et N, est doté de la faculté de provoquer la formation d'iso-anticorps immuns chez certains êtres humains. « Un autre fait à relater, c'est l'apparition des iso-anticorps immuns dans la grossesse. LEVINE et STETSON (1939) ont rapporté antérieurement un accident grave consécutif à une transfusion d'un sang apparemment compatible chez une femme après la naissance d'un enfant mort-né et ils proposaient comme explication que la patiente avait été immunisée par un antigène du fœtus mort, hérité du père. D'ailleurs, dans une revue de la littérature faite par WIENER et PETERS (1940), il a été souligné qu'apparemment tous les exemples signalés où une réaction hémolytique a suivi une première transfusion de sang iso-groupe, se manifestent chez des patientes intra ou post-partum. Ceci confirmait l'hypothèse précitée que l'iso-immunisation peut résulter d'une grossesse. D'autres cas de réactions transfusionnelles attribuables à l'iso-immunisation de la grossesse ont été publiés par LEVINE et KATZIN (1940). Pour le sérum d'un des cas, où l'isoagglutinine fut identifiée, on trouva des réactions correspondant à celles du Rh.

« Dans une communication récente, LEVINE, KATZIN et BURNHAM (1941) décrivent un certain nombre de cas d'érythroblastose fœtale, de mort-nés et d'avortements qui paraissent dus à l'iso-immunisation de la grossesse. D'après leurs résultats, les auteurs concluent que la plupart des mères développaient des anticorps contre le facteur Rh. Des preuves supplémentaires significatives ont été apportées depuis (LEVINE et POLAYES (1941). Auparavant, l'idée d'une explication sérologique de l'érythroblastose avait été avancée par OTTENBERG (1923) et DARROW (1938). »

Le but de ces études de LANDSTEINER et WIENER (1941) était de fournir une méthode pratique de test mettant en évidence le facteur Rh et d'étudier son hérédité.

Sans entrer dans les détails de leurs recherches, on peut résumer leurs conclusions :

Des recherches ont été faites sur un agglutinogène individuel (Rh), qui a été constaté comme étant d'importance clinique parce

qu'il donne parfois lieu à la formation d'iso-anticorps immuns chez l'homme, particularité qui donne lieu à de fâcheuses réactions de transfusion.

Les auteurs décrivent une méthode pour la détermination de la présence ou de l'absence d'un nouveau facteur sanguin, qui peut être utilisée pour caractériser des patients et choisir les donneurs de sang.

Une enquête portant sur des familles montre que l'agglutinogène est héréditaire comme un facteur mendélien dominant simple. La répartition du facteur Rh parmi les individus de race blanche et noire indique des différences raciales. Cette propriété est probablement génétiquement indépendante des groupes sanguins et des facteurs M et N.

LE MAL HEMOLYTIQUE PERI-NATAL

Comme l'ont souligné bien des auteurs, la découverte du facteur Rh a eu un retentissement énorme, notamment en nous éclairant sur une maladie qui faisait le désespoir des pédiatres : *la maladie hémolytique des nouveau-nés*. En rapportant les conséquences qu'a eues cette découverte, nous ne pouvons mieux faire que de transcrire, d'après son biographe le plus fidèle, SPEISER (1961), les déductions qu'a tirées l'auteur lui-même, LANDSTEINER.

En 1940, au moment où le monde était en flammes, LANDSTEINER a trouvé une chose remarquable à laquelle, au début, on n'attribua qu'une importance théorique, sans se rendre compte qu'elle constituait la base de la lutte contre la mortalité due au mal hémolytique péri-natal. Il découvrit une nouvelle propriété du sang humain ou, plus exactement, des globules du sang, apportant un complément extrêmement important aux connaissances sur les groupes sanguins. LANDSTEINER reconnut que seulement un certain pourcentage des hommes avait cette propriété, et il désigna le sang de ce groupe comme Rh +, tandis que ceux qui restaient, il les enregistra comme Rh —.

Nous avons vu plus haut l'historique de cette découverte, et comment LANDSTEINER injecta les globules sanguins de singes Rhésus à des lapins, puis après un certain temps mit le sérum de ces lapins en contact avec certains échantillons de sang humain, qui s'agglutinèrent. Dans ces tests Rh positifs, on voit à l'œil nu se produire une agglutination ; les grumeaux isolés donnent à l'ensemble un aspect de lait caillé. Un faible pourcentage des tests, les Rh négatifs, reste inchangé.

Ceci paraît fort simple, mais pour y parvenir LANDSTEINER et ses collaborateurs avaient travaillé pendant des années au laboratoire, mené des séries de recherches successives jusqu'à ce que finalement la découverte du facteur Rh fut à terme et que, de plus, ils démontrent que cette propriété des globules sanguins se transmet selon les mêmes lois héréditaires que d'autres propriétés des organismes vivants.

C'est à peu près là que se termine le rôle de LANDSTEINER. Il laissa à d'autres le soin de chercher ce que la médecine en ferait. Il eut la satisfaction de voir, peu après sa découverte du Rh, quatre chercheurs américains travaillant en équipe sur ce problème, montrer qu'entre la maladie hémolytique des nouveau-nés et le « facteur Rh », il existait une relation causale.

Ces quatre savants, LEVINE, BURNHAM, KATZIN et VOGEL ont communiqué aux médecins du monde entier que la maladie hémolytique, souvent fatale pour les nouveau-nés, avait la même cause que de nombreuses morts *in utero* et que des cas d'accouchements prématurés ; ces accidents devaient être rapportés à l'incompatibilité anti-Rh.

On admet que vers la fin de la grossesse le sang du fœtus ayant hérité du caractère Rh + de son père passe dans les vaisseaux de la mère Rh — ; alors celle-ci forme des anticorps contre le facteur Rh. Il s'agit d'un processus tout à fait analogue à celui qui se produit dans l'immunisation de l'organisme contre des bactéries.

Le premier enfant ne subit pas les effets des anticorps ainsi produits. Le drame débute avec le second. Cela peut se produire précocement et conduire à une fausse-couche ; l'enfant peut arriver à terme, mais mort-né, ou bien peu après la naissance apparaissent les manifestations typiques de la maladie hémolytique.

L'école de LANDSTEINER ne s'est pas contentée de ces connaissances. Alors que LEVINE éclaircissait le mécanisme de l'immunisation dans les grossesses à incompatibilité Rhésus, WERNER (1940) a pu démontrer que ce mécanisme d'immunisation survient aussi à la suite de transfusions sanguines. Ainsi la cause d'accidents de transfusion, observés malgré le respect des règles concernant

les groupes ABO, se trouvait découverte ; simultanément on établissait la prophylaxie : détermination du facteur Rhésus avant les transfusions. Actuellement, on a découvert de très nombreux antigènes héréditaires ; bien que plus rarement, ils sont capables de provoquer des actions analogues au facteur Rhésus dans la grossesse et dans les transfusions ; on a également découvert la complexité du système Rhésus.

Toutes ces découvertes ont donné à la sérologie des groupes sanguins un grand élan qui, encore aujourd'hui, n'est pas tombé. Elles ont rendu d'inappréciables services à la génétique humaine, à l'anthropologie et à la sérologie, à l'immun-hématologie, qu'elles ont fécondées, ainsi qu'à la médecine légale.

Dans un volume publié en 1945, intitulé « La spécificité des réactions sérologiques », LANDSTEINER donne un compte rendu des expériences effectuées par lui-même et ses collègues, concernant particulièrement les aspects chimiques des réactions immunologiques, nous nous bornons à le mentionner dans cet aperçu historique.

Dans un chapitre précédent, nous avons cité les principales étapes suivies par les chercheurs, depuis la découverte des quatre groupes sanguins classiques jusqu'à celle du facteur Rhésus, et jusqu'aux applications concernant *la maladie hémolytique des nouveau-nés*. Parmi les écrits traitant de cet historique, celui de BESSIS résume clairement le déroulement des travaux, c'est pourquoi, bien que cela nous conduise à faire des redites, nous reproduisons une partie du texte de cet auteur, dont le nom reparaitra plus loin, à propos de son œuvre expérimentale sur les muletons.

BESSIS souligne qu'en France cette affection cause chaque année entre trois et cinq mille maladies graves ou morts d'enfants nouveau-nés. Il rappelle que la découverte de la cause de la maladie hémolytique a eu lieu en six étapes très rapprochées, qui s'échelonnent de 1940 à 1944 :

- *Première étape* : en 1940, LEVINE observe un accident de la transfusion chez une femme du groupe O, transfusée avec du sang de son mari qui appartenait lui-même au groupe O. Au cours d'examen consécutifs, on trouva que le sérum de la malade agglutinait les globules rouges de son mari.

- *Deuxième étape* : elle coïncide avec la découverte du facteur Rh par LANDSTEINER et WIENER. Rappelons avec eux qu'un receveur Rh négatif produit après quelques transfusions de sang Rh positif des agglutinines anti-Rh. Ces agglutinines, une fois formées, agglutinent et détruisent rapidement les globules injectés, s'ils sont Rh positifs.

- *Troisième étape* : c'est la maladie hémolytique du nouveau-né. LEVINE suppose que la malade observée par lui en 1940 devait être Rh négatif et posséder des agglutinines anti-Rh, tandis que le sang de son mari devait être Rh positif — faits qui se sont révélés exacts.

- LEVINE cherche à interpréter ces résultats (*quatrième étape*) : cette femme n'avait pas reçu de transfusions antérieures et cependant elle avait des agglutinines anti-Rh. Il comprit que ces agglutinines anti-Rh étaient dues au contact du sang de la mère avec le fœtus qu'elle portait. Celui-ci devait être Rh positif puisque le mari de cette femme était lui-même Rh positif. Recherchant tous les cas d'accidents de la transfusion observés chez des femmes enceintes, LEVINE constata que tous ces accidents concernaient des femmes Rh négatif, dont le mari était Rh positif. Ceci lui fournit la preuve qu'une femme Rh — pouvait développer des agglutinines anti-Rh au contact de son fœtus Rh +.

- *Cinquième étape* : elle est également due à LEVINE. Ces femmes enceintes ou récemment accouchées nécessitaient des transfusions pour des hémorragies. Quelle était la cause de ces hémorragies ? Celles-ci étaient survenues à la suite d'accidents graves de la gestation — mort-nés, prématurés, *ictère grave du nouveau-né*. Il pensa aussitôt qu'il devait y avoir un rapport entre la maladie de ces enfants et l'agglutinine anti-Rh de la mère, alors que ces enfants étaient comme leur père Rh positif. Des milliers d'observations vinrent confirmer l'hypothèse de LEVINE.

BESSIS résume la marche du processus. Une femme Rh négatif épouse un homme Rh positif ; elle peut donc avoir un enfant Rh positif. Ce fœtus Rh positif que la mère porte dans son sein l'immunise et, bientôt, cette mère Rh négatif produira des agglu-

tinines anti-Rh. Il s'ensuit que les agglutinines anti-Rh passeront à travers le placenta et attaqueront les globules rouges Rh positif de l'enfant, en provoquant chez lui des désordres qu'on définit sous le nom de *maladie hémolytiques du nouveau-né*.

- Selon BESSIS, on peut distinguer une *sixième étape*, révélant qu'en dehors du facteur Rh, d'autres groupes sanguins peuvent être responsables de la maladie hémolytique du nouveau-né, par un mécanisme identique, bien que les accidents dus à d'autres groupes que le facteur Rh ne dépassent pas 4 % des cas.

Le Professeur J. BERNARD (1959) qui analyse les données étiologiques fondamentales, constate que ce mal hémolytique est une affection familiale, étant donné que tous les enfants Rh + sont vulnérables à l'anticorps. D'autre part, bien que la proportion d'unions « *incompatibles* » soit d'environ 13 %, en réalité une sur vingt (soit 5 %) des femmes Rh —, mariées à un homme Rh +, est capable de s'immuniser par des grossesses. Mais, comme le souligne le Professeur J. BERNARD, à côté des faits qui réduisent la fréquence de la maladie hémolytique du nouveau-né, d'autres tendent à l'augmenter, parmi lesquels il énumère les *transfusions* et l'*hétéro-hémothérapie intra-musculaire* de sang incompatible, les *avortements*, qui permettent d'expliquer la quasi-totalité des exceptions à la règle de l'intégrité du premier enfant.

En tenant compte de ces considérations, la fréquence de la maladie hémolytique peut être estimée à 1 cas sur 300 à 400 naissances.

Avec le Professeur J. BERNARD, on peut distinguer les *troubles déterminés dans l'organisme du fœtus et de l'enfant, par les anticorps maternels*, comme étant de trois ordres :

- des troubles sanguins (*hémolyse* avec, comme conséquence, *anémie* et *ictère*);
- des *lésions viscérales* (rate, foie et reins);
- *lésions du système nerveux central* (avec des séquelles graves).

Sans nous étendre particulièrement sur les différents types d'anticorps, on peut affirmer que les anticorps anti-Rh sont de divers types : l'anticorps dit *complet* ou bivalent ou encore agglu-

tinine, l'anticorps *incomplet* ou anticorps *univalent*, et d'autres mis en évidence par le test de COOMBS indirect).

BESSIS (1948) rapporte une statistique portant sur l'étude de cinquante familles, indiquant la fréquence des différentes formes du mal hémolytique péri-natal. Il s'ensuit qu'environ 30 % des enfants de ces familles sont indemnes de toute atteinte hémolytique — premiers enfants ou enfants de père hétérozygote.

On constate que sur les 70 % restant :

- 10 % environ sont atteints d'anémie légère ou grave ;
- 40 % sont atteints d'ictère grave ;
- 50 % sont des mort-nés ou des fœtus issus de fausses-couches.

Comme le remarquent la plupart des auteurs, le Professeur J. BERNARD souligne que la maladie due à l'iso-immunisation va en s'aggravant de grossesse en grossesse, frappant surtout les derniers nés :

« Habituellement, le mal commence avec le deuxième ou le troisième enfant, généralement atteint d'une forme bénigne (anémie aiguë curable ou ictère léger). Puis viennent les enfants atteints d'anémie érythroblastique, d'ictère grave ; puis ceux qui sont en danger de mourir avant de naître ; enfin les fœtus hydropiques. »

Cette aggravation progressive est le fait, surtout, des familles où le père Rh positif est *homozygote*. Il y a alternance d'enfants malades et d'enfants sains si le père est hétérozygote.

Le Professeur J. BERNARD passe en revue les principales formes cliniques de la maladie, que nous ne faisons que citer ici : *anémie et ictère simple* ; *ictère grave du nouveau-né* (avec ses trois phases schématiques, à évolution progressive) ; *l'anasarque fœto-placentaire*.

D'autre part, on peut relever encore des accidents divers, tels que des *naissances avant terme* d'enfants morts, macérés ou non, des *avortements* vers le cinquième mois.

Parmi les accidents graves, on doit faire une place spéciale à *l'ictère nucléaire* ; il s'agit de lésions du système nerveux central produites au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Une fois passé le cap de la première semaine de cette maladie, on peut affirmer que l'enfant survivra, mais des séquelles sont possibles, surtout neurologiques, la surdité étant la plus fréquente.

Au travail de BESSIS (1948), on pourrait adjoindre de nombreuses autres publications, qui traitent du même sujet ; nous nous contenterons d'en mentionner deux, une thèse de ROSSILLON (1963) et une autre de PAYARD (1967), et un mémoire de CATHALA et CASTAIGNE (1949).

Le travail de ROSSILLON (1963) se limite surtout à l'étude des exsanguino-transfusions pratiquées de 1956 à 1961 inclus, chez des nouveau-nés présentant une maladie hémolytique. Dans ses conclusions, cet auteur déclare que 141 enfants ont subi au total 173 exsanguino-transfusions ; une seule a suffi dans 114 cas ; il en a fallu 2 pour 22 enfants, et 3 pour 5 enfants.

En analysant les causes de cette maladie infantile, on a constaté que :

- 100 fois, il y avait une incompatibilité Rh du couple géniteur ;
- 23 fois, une incompatibilité ABO ;
- 7 fois, l'ictère était cryptogène.

Discutant les résultats de la thérapeutique employée, ROSSILLON écrit qu'au cours des six années consécutives envisagées, l'évolution dans la technique de l'exsanguino-transfusion et l'apparition de thérapeutiques adjuvantes (cortico et hépatothérapie) ont permis d'améliorer sensiblement les résultats, puisque la mortalité globale est passée de 12,50 % en 1956 à 5,88 % en 1960 et 1961.

Parmi les méthodes du traitement proprement dit, celui de la maladie hémolytique du nouveau-né est en l'état actuel post-natal et essentiellement *transfusionnel*.

Le seul traitement actif est le remplacement le plus total et le plus précoce possible du sang de l'enfant par le sang d'un donneur Rh — non immunisé, ce qui poursuivra le triple but :

1° De remplacer les hématies de l'enfant ayant fixé l'anticorps et destinées à être détruites par des hématies Rh — invulnérables.

2° D'éliminer une partie au moins des déchets d'hémolyse plus ou moins nocifs pour le foie ou le rein.

3° Enfin, d'essayer d'éliminer les anticorps qui peuvent se trouver encore libres dans la circulation de l'enfant (J. BERNARD).

Concernant la technique de cette exsanguino-transfusion, elle a été perfectionnée par DIAMOND (1948), que nous transcrivons ici :

« Ce procédé consiste à introduire par la veine ombilicale un cathéter en matière plastique poussé jusqu'au niveau, d'ailleurs variable, où la saignée devient aisée. Il suffit alors d'y adapter une seringue à trois voies et d'effectuer les substitutions des sangs 10 cm^3 par 10 cm^3 . On poursuit l'opération en injectant et retirant ainsi simultanément environ deux fois la masse sanguine, soit 600 cm^3 en moyenne, ce qui réalise un remplacement de 85 %, suffisant en pratique. L'intervention dure environ une heure et est en général parfaitement bien supportée. »

MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE CHEZ L'ANIMAL

La découverte, chez l'animal, d'affections voisines du mal hémolytique péri-natal humain, a placé ce problème dans le domaine de l'expérimentation.

A la suite de la découverte de la maladie hémolytique humaine, on a pensé que des cas plus ou moins analogues de mortinatalité, fausses-couches, ou stérilité, pouvaient se présenter chez des animaux. La première preuve a été apportée par BESSIS et CAROLI, en 1947, dans une étude sur l'ictère du mulet nouveau-né.

BESSIS rappelle l'importance qu'a, à son époque, l'élevage du mulet dans certaines régions de France (Poitou, Basses-Pyrénées, Hautes-Alpes). On nomme mulet le produit d'une jument et d'un âne ; il est sobre, résistant aux maladies, sûr dans sa marche. On observe chez certains muletons une affection comportant hématurie et jaunisse ; cette maladie frappe 8 % environ des muletons nouveau-nés et on note seulement 5 % de guérisons.

Diverses causes ont été invoquées ; jusqu'en 1947, on enseignait que la jaunisse était une maladie parasitaire, due à un *piroplasme*, expliquant l'hématurie et l'anémie. BESSIS conteste cette étiologie. Il expose brièvement les signes de la maladie hémolytique du mulet nouveau-né. En voici un rappel :

Cette affection se déclare très tôt, quelques heures ou une journée après la naissance ; elle est caractérisée par les symptômes suivants : anémie au niveau de la muqueuse buccale ; urines rougeâtres contenant de l'hémoglobine à l'état dissous. Le plus sou-

vent, la mort survient en un ou deux jours dans le coma. Cependant, la guérison peut survenir — l'animal reprend ses forces rapidement, se remet à têter.

BESSIS fait remarquer un phénomène important : à partir du moment où une jument a donné un mulet atteint de la maladie décrite, elle est, selon le langage des éleveurs, *tachée de jaunisse*, et si on continue de la croiser avec des baudets, chacun de ses produits succombera. Par contre, si elle est saillie par un cheval, elle ne donnera naissance qu'à des poulains sains. Coïncidence remarquable avec la maladie hémolytique du nouveau-né humain. Cependant il existe des différences notables ; chez la jument, on ne relève pas de cas d'anasarque placentaire, ni d'ictère nucléaire, ni de mort-nés, ce qui est d'une importance considérable. C'est ainsi que CAROLI et BESSIS se sont rendus dans le Poitou pour contrôler par des travaux cliniques et surtout sérologiques, des preuves que l'on pouvait avoir de l'iso-immunisation de la jument contre les globules rouges du mulet.

Ils démontrent la fausseté de l'étiologie parasitaire de l'ictère des mulets de Poitou. Ils constatent que dans cette prétendue piroplasmose, on ne trouve le parasite que dans moins de 5 % des cas. D'autre part, il a toujours manqué à l'hypothèse de la piroplasmose la confirmation expérimentale. Il faut souligner que MAUBARET et SAINT-MARIN, en inoculant à plusieurs reprises dans la veine jugulaire d'un muleton nouveau-né bien portant 20 cm³ de sang d'un muleton nouveau-né gravement atteint, n'ont pas observé de déclenchement d'une évolution morbide, alors qu'on sait que la piroplasmose se transmet très facilement par inoculation. A noter l'échec constant de toutes les drogues efficaces dans le traitement des piroplasmoses.

La preuve de l'immunisation de la jument contre le sang du mulet a pu être établie.

Sans entrer dans la description des détails techniques, on peut affirmer d'une manière très nette que chez les juments ayant porté des mulets, le titre antimulet est très supérieur à ce qu'il est chez celles qui n'en ont pas porté et que ce titre est beaucoup plus élevé encore chez des juments qui ont eu des muletons atteints

d'ictère grave. D'autre part, des recherches sur l'agglutinine du lait ont donné les résultats suivants : aucune agglutinine antibaudet chez la jument ayant eu des poulains ; elle existe à un taux de 1,5 chez les juments ayant eu des mulets sains et à un taux moyen de 10 chez la jument mulassière ayant eu des muletons ictériques. De plus, CAROLI et BESSIS se posèrent la question de savoir à quel moment et dans quelles conditions se faisait le passage dans la circulation du muleton. Se rapportant à des expériences personnelles faites sur des rats nouveau-nés, ces auteurs ont vu éclater la maladie après *ingestion* de sérum contenant des agglutinines, et ce, jusqu'à l'âge de vingt et un jours. L'année suivante, en 1948, ils trouvent la solution de ce problème, en analysant le colostrum, première sécrétion de la glande mammaire, qui chez des juments immunisées contient des agglutinines à des taux considérables. La mamelle effectue une concentration des anticorps antiérythrocytaires dans le colostrum. La réceptivité du jeune mulet aux anticorps introduits dans son tube digestif rappelle celle du jeune rat. De ces faits il résulte qu'il suffit d'éviter au muleton la première tétée, au cours de laquelle il avale une quantité énorme d'anticorps, pour éviter la maladie. Comme l'écrit BESSIS, il suffit d'éloigner le nouveau-né de sa mère et de lui donner une nourrice. Le traitement consistera à n'autoriser la tétée que lorsque la chute du taux des agglutinines dans le lait de la mère sera survenue, ce qui demande environ vingt-quatre heures si la jument est traitée fréquemment.

On peut rappeler la séance de l'Académie Vétérinaire, où ceci avait été rapporté. Le Professeur LETARD fit des remarques qui se rapportent à l'historique de la question :

« Il y a à peu près un siècle, en 1863, dans la séance du 9 avril de la Société Impériale et Centrale de Médecine Vétérinaire, le Professeur SANSON indiquait que les éleveurs du Poitou incriminaient le *lait de la mère* dans l'origine de l'ictère grave du muleton nouveau-né. »

Le 18 juin 1863, M. PRANGET fait connaître que :

« *Si le muleton d'une jument qui intoxique est donné à une autre jument, ou s'il est nourri avec du lait de vache, il vit bien ; ce pourrait être un bon moyen pour préserver le mulet*

d'une mort certaine. Si les mères intoxiquent leurs muletons, il faut leur donner des nourrices ou les nourrir avec du lait de vache ou d'ânesse. » (On sait que, dans l'espèce humaine, le lait maternel peut contenir des agglutinines anti-Rh, et que, dans ce cas, il ne peut être utilisé que bouilli.)

« On peut se demander, continue LETARD, pourquoi le remède ainsi préconisé n'a point été appliqué. La raison en est simple. BERNARDIN, membre de l'Académie vétérinaire, était d'un avis contraire, et ce fut le rapport de BERNARDIN qui fut unanimement adopté. Sans doute, PRANGET n'eût-il point abandonné la partie, s'il n'était mort quelques jours après cette discussion. Le mémoire de BERNARDIN a été hautement récompensé et publié. La maladie des muletons a continué ses ravages. »

Comme nous l'avons mentionné plus haut, il a fallu arriver jusqu'au mémoire de CAROLI et BESSIS, en 1947, pour que les recherches soient ramenées sur la bonne voie, depuis si longtemps perdue.

Depuis, on a retrouvé cette maladie chez d'autres espèces animales, telles que le lapin et le porc, et même les chevaux de course, les « pur-sang », qui peuvent être atteints dans leur descendance par certains croisements qui se sont révélés désastreux.

CONCLUSION

Dans un premier chapitre, nous exposons la découverte, faite en 1900 par LANDSTEINER, des quatre groupes sanguins classiques.

Nous rapportons ensuite la découverte, par le même auteur, en collaboration avec son disciple WIENER, du facteur Rhésus (1940) : ayant injecté des globules rouges de singe *Macacus rhesus* à des lapins, ces auteurs constatent que le sérum de lapin a acquis la propriété d'agglutiner les globules du singe rhésus.

De ces constatations, on a pu déduire certaines incompatibilités s'exprimant notamment par la maladie hémolytique du nouveau-né.

Nous résumons les symptômes cliniques de cette maladie et nous rappelons les moyens thérapeutiques correspondants, notamment l'exsanguino-transfusion qui a complètement transformé le pronostic si sombre de la maladie hémolytique.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (F. Jr) et DIAMOND (L.). — Erythroblastose foetale ; technique d'exsanguino-transfusion. (Boston, Little Brown édit., 1958.)
- BENTLEY-GLASS. — Le rapport de l'incompatibilité Rh avec l'avortement. (*Am. Journ. Obst. Gyn.*, février 1949, t. 52, n° 2, pp. 323-332.)
- BERNARD (J.). — Le mal hémolytique péri-natal. (In *Maladies du Sang*, 1 vol., 998 p., pp. 549-565, Flammarion et Cie, 1959.)
- BERNARD (J.) et SELIGMANN (M.). — Maladie hémolytique du nouveau-né. (*Encycl. Méd. Chir.*, « Pédiatrie », novembre 1958, 4080 A.10.)
- BERTRAND (I.), BESSIS (M.) et SÉGARRA-ORIOI (J.M.). — L'ictère nucléaire, séquelle de la maladie hémolytique du nouveau-né. (Paris, Masson édit., 1952, 1 vol., 240 p.)
- BESSIS (M.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. (Paris, Masson et Cie édit., 1948, 1 vol., 262 p.)
- Le sang et la transfusion sanguine. (Paris, Dunod édit., 1958, 1 vol., 139 p.)
- La substitution sanguine appliquée à la recherche médicale. (*Rev. Hématol.*, 1948, t. 3, pp. 230-233.)
- BESSIS (M.) et BERNARD (J.). — Indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Le Sang*, 1948, t. 19, pp. 40-44.)
- BESSIS (M.) et BOREAU (Mme Th.). — Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Gyn. Obst.*, 1947, t. 46, n° 9, pp. 167-169.)
- BESSIS (M.) et MILLOT (P.). — A propos du rôle du lait et du colostrum dans la physio-pathologie de l'ictère grave du muleton nouveau-né. (*Bull. Acad. Vétér. de France*, juillet 1949, n° 7.)

- BOREAU (Th.). — Maladie hémolytique du nouveau-né (maladie hémolytique péri-natale). (*Encycl. Méd. Chir.*, « Sang », mai 1960, 13006, F.10, pp. 1-8.)
- BOREAU (Th.) et DAVID (G.). — Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. (*Presse Médic.*, 1957, t. 65, pp. 715-717.)
- BUHOT (S.), LEPAGE (F.) et BERNARD (J.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. (*Conf. Prat. Fac. Méd.*, Masson et Cie édit., 1955, pp. 49-84.)
- BUHOT (S.). — Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par l'exsanguino-transfusion avec ou sans accouchement provoqué avant terme. (*Rev. Hématol.*, 1949, t. 4, n° 9, pp. 246-293.)
- Technique de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. (*Rev. Hémat.*, 1948, t. 3, n° 1, pp. 92-108.)
 - Traitement par l'exsanguino-transfusion du nouveau-né atteint de maladie hémolytique. (*Sem. Hôp. Paris*, 26 septembre 1949, t. 25, n° 71, pp. 2913-2920.)
- BUHOT (S.) et DAVID (G.). — Revue de quelques acquisitions récentes sur le facteur Rh et la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Sem. Hôp. Paris*, 26 septembre 1949, t. 25, n° 71, pp. 2920-2929.)
- CHRISTIAENS, GOUDEMAND et VANLERENBERGHE. — Résultats du traitement par exsanguino-transfusion des cas de maladie hémolytique du nouveau-né. (*Sem. Hôp. Paris*, 1950, t. 26, pp. 2799-2804.)
- CLAIREAUX, GERRARD et MARSLAND. — Les ictères néo-nataux. (*Rev. d'Hépatol.*, 1955, t. 8, p. 1153.)
- CRAWFORD (H.), CUTBUSH (M.) et MOLLISON (P.). — Maladie hémolytique du nouveau-né due à l'anti-A. (*Blood*, juillet 1953, t. 8, pp. 620-639.)
- DAVID (G.) et INGRAND (F.). — Valeur du test de Munk-Andersen dans le diagnostic sérologique de la maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité O.A.B. (*Presse Médic.*, 1958, t. 66, p. 630.)
- DIAMOND (L.K.). — Transfusion de remplacement comme traitement de l'érythroblastose fœtale. (*Pediatrics*, 1948, t. 2, pp. 520-524.)
- DIAMOND (L.K.), ALLEN (F.H.) et THOMAS (W.O.). — Erythroblastose du nouveau-né. Traitement par exsanguino-transfusion. (*New England Journ. Med.*, 11 janvier 1951, t. 244, n° 2, pp. 39-48.)
- DUNN (H.G.). — Maladie hémolytique du nouveau-né due à l'incompatibilité A.B.O. (*Amer. Jour. Dis. Child.*, juin 1953, t. 85, pp. 655-674.)

- FERREIRA (H.C.) et TOLEDO (H.). — Maladie hémolytique du nouveau-né attribuée aux facteurs A et P. Fréquence des gènes P-p dans la ville de São-Paulo. (*Rev. Paulista de Med.*, septembre 1953, t. 45, pp. 235-242.)
- GABRIEL (H.). — La maladie hémolytique péri-natale. (*Thèse*, Lyon, 1954, 242 p.)
- GAUTHIER (P.), GUINAND-DORIOL et THELIN (F.). — L'exsanguino-transfusion par voie sous-ombilicale dans la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Schweiz. Mediz. Wochenschr.*, 1949, t. 31, p. 711.)
- GAUTHIER (P.), GUINAND-DONTOL, THELIN (F.) et TSCHUMI (H.). — L'exsanguino-transfusion par la méthode de Pinkus dans l'ictère grave des nouveau-nés. (*Wiener Mediz. Wochenschr.*, 28 janvier 1950, t. 100, n° 3-4, pp. 83-84.)
- GAUTIER (A.), MEGEVAND (A.), BOVET-DUBOIS (M.). — Résultats du traitement de l'érythroblastose fœtale par l'exsanguino-transfusion. (*Pédiatrie*, 1957, t. 12, p. 146.)
- GINSBERG (V.) et FELDMAN (F.). — Analyse de 50 cas d'érythroblastose fœtale. (*Amer. Journ. Obst. and Gynec.*, mars 1950, t. 59, n° 3, pp. 618-626.)
- GUINAUD-DONTOL (J.) et THELIN (F.). — L'exsanguino-transfusion par voie sous-ombilicale dans la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Pédiatrie*, 1949, t. 4, n° 5, pp. 423-429.)
- HALBRECHT (I.). — Rôle des hémagglutinines anti-A et anti-B dans la pathogénie de l'ictère des nouveau-nés. (*Amer. Journ. Dis. Child.*, octobre 1944, t. 68, pp. 248-249.)
- Ictère précoce. Nouvelles recherches sur sa fréquence, son étiologie, son pronostic et la chimie sanguine du sang du cordon. (*Jour. Pediatr.*, août 1951, t. 39, pp. 185-190.)
- HALLEZ (G.L.). — L'ictère nucléaire du nouveau-né. (*Nourrisson*, juillet-août 1951, t. 39, n° 4.)
- HIRZFELD (L.) et ZBOROWSKI (H.). — Relations par groupes spécifiques entre la mère et le fœtus ; perméabilité élective du placenta. (*Klin. Wochenschr.*, 11 juin 1925, t. 4, pp. 1152-1157.)
- HUBIMONT (P.O.), BOUTE (M.), WILKIN (P.) et BLACKMAN (J.H.). — Dépistage de l'iso-immunisation maternelle et étude de la maladie hémolytique du nouveau-né à l'hôpital universitaire Saint-Pierre (Prof. J. SNOECK), de 1947 à 1951. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. de Langue Franç.*, 1952, t. 4, pp. 27-29.)

- JOUVENCEAUX (A.). — L'iso-immunisation maternelle aux agglutinogènes A et B. Ses rapports avec la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Thèse*, Lyon, 1950.)
- JOUVENCEAUX (A.) et MICHAUD (D.). — Problèmes posés par l'incompatibilité Rh fœto-maternelle. (Paris, Masson édit., 1961, 1 vol.)
- KISSELEFF (A.E.), SOLOVIEVA (T.G.) et TCHERNOMORDIK (B.L.). — Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Le Sang*, 1956, t. 27, pp. 227-232.)
- KOLBL (H.). — Expérience obtenue dans la maladie hémolytique du nouveau-né traitée par l'exsanguino-transfusion ou les transfusions simples. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1951, t. 63, n° 17, pp. 307-309.)
- KOLBL (H.) et JUDTMANN (I.). — Le problème de l'exsanguino-transfusion dans l'ictère grave du nouveau-né. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 6 juillet 1951, n° 27, pp. 493-495.)
- LACOMME (M.). — L'exsanguino-transfusion dans la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Thérapie*, 1949, n° 4, p. 149.)
- LACOMME (M.) et BOREAU (T.). — Incompatibilités sanguines fœto-maternelles et leurs traitements. (*Enc. Médic. Chir.*, mars 1954, 5068, D.10 à 5068, D.80, pp. 1-10.)
- LANDSTEINER (K.). — De la connaissance des actions antifermentatives, lytiques et agglutinatives du sérum sanguin et de la lymphe. (*Centr. Bakt. Orig.*, 1900, t. 27, pp. 352-362.)
- LANDSTEINER (K.) et WIENER (A.S.). — Un facteur agglutinable dans le sang humain reconnu par les sérums immuns pour le sang du Rhésus. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, t. 43, pp. 223-224.)
- Recherches d'un agglutinogène (Rh) dans le sang humain réagissant avec des sérums anti-Rhésus et des iso-anticorps humains. (*Jour. Exp. Med.*, 1941, t. 74, pp. 309-320.)
- Tests pour le facteur Rh avec les sérums immuns du cobaye. (*Proc. Soc. Exp. Med. and Biol.*, 1942, t. 51, p. 313.)
- LANDSTEINER (K.), WIENER (A.S.) et MATSON (G.A.). — Répartition du facteur Rh chez les Indiens américains. (*Journ. Exper. Med.*, 1942, t. 76, pp. 73-78.)
- LANDSTEINER (K.). — La spécificité des réactions sérologiques. (Harvard University Press, 1945, 1 vol., 310 p.)
- LEROUX (M.P.), GUIMBRETIERE (J.) et HAROUSSEAU (H.). — A propos de 104 exsanguino-transfusions du nouveau-né à l'aide de sang frais héparinisé. (*Presse Médic.*, 1960, t. 68, pp. 435-437.)

- LOHEM (VAN) et BARTELS (M.). — Résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion de 160 nouveau-nés atteints de maladie hémolytique. (*Rev. d'Hématol.*, 1949, t. 4, pp. 16-40.)
- MASCIO (A.). — Contribution clinique au traitement de l'ictère nucléaire du nouveau-né. Une nouvelle technique d'exsanguino-transfusion. (*Minerva Ginec.*, 1950, t. 10, pp. 425-434.)
- MAYER (G.), GEX (M.) et MAYER (S.). — Transfusion sanguine. (*Les Précis Pratiques*, « Transfusion sanguine », Paris, Ed. Maloine, 1958, 259 p.)
- LEVINE (P.). — Maladie hémolytique due à des anticorps autres que l'anti-D. (*Rev. Hématol.*, 1955, t. 10, pp. 215-226.)
- LEVINE (P.), VOGEL (P.) et ROSENFELD (R.E.). — Maladie hémolytique du nouveau-né. (*Advances in Pediatrics*, 1953, t. VI, p. 97.)
- MOLLISON (P.L.). — Transfusion du sang en médecine générale. (Oxford, Blackwell édit., 1956, 1 vol., 2^e éd.)
- Le diagnostic et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obst. de Langue Franç.*, 1952, t. 4, n° 1, pp. 9-12.)
- MOLLISON (P.L.) et WALKER (W.). — Le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Lancet*, 1952, I, p. 429.)
- MOLLISON (P.L.) et CUSTBUSH (M.). — L'exsanguino-transfusion dans la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Lancet*, 1948, II, p. 522.)
- Une méthode pour évaluer la gravité d'une série de cas de maladie hémolytique du nouveau-né. (*Blood*, 1951, t. 6, pp. 777-788.)
- MOLONY (G.J.). — Traitement de l'érythroblastose. (*Pediatrics*, 1950, t. 5, n° 6, pp. 1008-1026.)
- MOULINIER (J.). — A propos de 21 cas de maladie hémolytique du nouveau-né traités par exsanguino-transfusion fractionnée. (*Jour. Médec. Bordeaux*, avril 1951, t. 151, n° 4, pp. 490-492.)
- MOULINIER (J.) et DESCAMP (G.). — La maladie hémolytique du nouveau-né et son traitement dans les maternités du Centre Hospitalier Régional de Bordeaux. (*Bull. Féd. Soc. Gynéc. et Obstétr. de Langue Franç.*, 1952, t. 4, pp. 696-698.)
- MOULLEC (J.). — Techniques de détermination des groupes sanguins appliqués à la transfusion. (Paris, Masson édit., 1949, 1 vol.)
- PÉHU (M.) et BROCHIER (A.). — L'ictère grave familial du nouveau né. (Lyon, Impr. Salut Public édit., 1942, 1 vol.)

- PIGEAUD (H.), GABRIEL (H.), DECHAVANNE (D.), DUMAS (B.) et DUPARC (J.). — Incompatibilités sanguines fœto-maternelles du groupe (ABO) et pathologie péri-natale. (*Jour. Méd. Lyon*, 20 mai 1958, pp. 445-452.)
- VAUGHAN (V.). — Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. (*Jour. of Pediatr.*, mai 1959, t. 54, n° 5, pp. 586-601.)
- WIENER (A.S.), WEXLER (I.B.) et BRANCATO (G.). — Traitement de l'érythroblastose fœtale par l'exsanguino-transfusion. (*Journ. Pédiatr.*, 1954, t. 45, pp. 546-568.)

